

**Осипенко А.В.**

## **ДИСТРАКЦИОННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ-РЕПАРАТИВНАЯ ИЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ**

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский  
университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Проблема регенерации тканей всегда была весьма актуальна. Об этом свидетельствует постоянный неослабевающий интерес к ней теоретиков и клиницистов. Детальные ее аспекты, в разработку которых существенный вклад внесли отечественные ученые, изложены в многочисленных монографиях (Саркисов Д.С., 1988; Северин М.В. и соавт., 1993; Юшков Б.Г., Климин В.Г., 2017; Б.Г.Юшков и соавт., 2019 и др.).

Классический подход к оценке видов регенерации у млекопитающих и человека базируется на существовании:

- физиологической регенерации, обеспечивающей обновление состава изношенных клеток, регулируемых системными механизмами организма;
- репаративной регенерации, обеспечивающей восстановление поврежденных тканей, у регуляции которых принимают участие те же механизмы, которые участвуют в физиологической регенерации;
- патологической регенерации, в которой участвуют качественно измененные клетки, не контролируемые либо слабо контролируемые регуляторными механизмами организма (формирование келлоида, опухолевый рост).

Целый ряд теоретических положений учения о регенерации, в частности, наиболее распространенное мнение об ограниченных возможностях восстановительных процессов у млекопитающих и человека, устарели. Именно этот основной постулат медицины в настоящее время опровергается достижениями клинической практики и нуждается в пересмотре. Современные успехи в изучении морфологической картины регенерации костной, мышечной, нервной и других тканей свидетельствуют о перспективности решения не только этих частных, но и общих вопросов регенерации. На протяжении последних 40 лет доказана удивительная способность кости к регенерации при удлинении конечности (в клинике и эксперименте величина удлинения сегмента конечности достигает 50–70% от исходной длины), что является показателем больших потенциальных возможностей восстановительных процессов организма.

Фактором, индуцирующим остеогенез при удлинении, служит напряжение растяжения, создаваемое и постоянно поддерживаемое в процессе уд-

линия (Илизаров Г.А., 1972). Важно, что оно является общим этиологическим (запускающим) механизмом, стимулирующим регенераторные процессы не только в кости, но и в мышцах, сосудах, нервах, конечности, подвергающейся удлинению.

Поэтому дистракционный остеосинтез стал идеальной экспериментальной моделью для исследования разнообразных механизмов регенерации тканей, в том числе на основе ее взаимосвязи с системой крови (Осипенко А.В., Черешнев В.А., 1997; Попков А.В., Осипенко А.В., 2008).

Существование тесного взаимодействия кроветворной и костной тканей не вызывает сомнений. Об этом свидетельствует наличие ряда объективных фактов:

- 1) регуляции клетками остеобластического дифферона пролиферации и дифференциации гемопоэтических стволовых клеток;
- 2) свойства мезенхимальной мультипотентной стволовой клетки дифференцироваться в остеобласты, а также в стромальные фибробласты;
- 3) общности происхождения остеокластов и моноцитов;
- 4) наличия двух механизмов взаимодействия костной и иммунной систем - через межклеточные контакты и выработку регуляторных цитокинов (например, система OPG-OPGL-RANK) (Lorenzo J. et al., 2008).

Для анализа механизмов регенерации костной ткани целесообразно воспользоваться моделью концентрических контуров регуляции. Первый из них – представлен внутренним контуром само- или аутокринной регуляции, затрагивающий главным образом остеобласты. Второй контур основан на взаимодействии гистогенетически разных, но топографически взаимосвязанных типов мезенхимальных клеток. Для кости эта взаимосвязь возможна на уровне стволовыми кроветворными и стромальными костномозговыми клетками, обладающими остеогенными потенциями. Третий контур основан на прямых и обратных связях эндотелия и мезенхимы (Alexander J.S., Grander D.N., Harris N.R., 2018). Наконец, четвертый – функционирует в целостном организме и подразумевает взаимосвязь указанных локальных механизмов с дистантным иммуно-нейро-эндокринными связями, обеспечивающими адаптацию регенерирующей ткани к конкретным условиям – являющийся внешним контуром регуляции.

Следует подчеркнуть, что три из четырех иерархических механизмов регуляции гомеостаза костной ткани так или иначе связаны с кроветворными клетками.

Эта позиция еще более укрепляет наши позиции о том, что костная и кроветворная ткани представлены в виде единой интегрированной системы.

В проведенных нами исследованиях связи дистракционного остеогенеза и системы крови установлена четкая фазовая зависимость ее ответа на клинические стадии восстановительных процессов. Они выражались в виде характерных изменений числа лейкоцитов крови их функциональной активно-

стью и выработкой костным мозгом, которая существенно отличалась при благоприятной и нарушенной регенерации. Максимум обнаруженных изменений в виде увеличения содержания и продукции костным мозгом моноцитов и лимфоцитов, приходится на период формирования зоны роста, самого distractionного регенерата и его последующей перестройки в функционально полноценную кость.

Наличие четкой зависимости ответа кроветворения на удлинение кости в динамике благоприятного течения регенерации, отличающегося и разнонаправленного при нарушении восстановительных процессов, дает все основания считать реальной наличие связи механизмов регуляции distractionного остеогенеза (и/или гистогенеза) с реакцией системы мононуклеарных фагоцитов, в том числе и с костномозговыми фибробластами. Она реализуется опосредованно путем выработки медиаторов контактного взаимодействия. Контроль за этим осуществляется генами главного комплекса гистосовместимости, поскольку известно, что мононуклеары действуют на клетки-мишени через Ia-белки HLA-DR.

Следует особо выделить важную роль цитокинов в иммунологической регуляции восстановительных процессов. При благоприятной регенерации происходит усиленная их выработка. Напротив, при значительном дисфункциональном сдвиге лимфоцитов может нарушаться течение регенерации. В целом, это позволяет считать клетки иммунной системы активными участниками регенераторных процессов и своеобразным зеркалом ее течения.

Таким образом, лимфоцитарно-макрофагальная регуляция восстановительных процессов при удлинении является универсальной, поскольку распространяется на мышцы, сосуды, сухожилия и нервы, также подвергающиеся растяжению.

Наряду с этими механизмами известно участие большого числа индукторов, вырабатываемых непосредственно костной тканью.

Так, в костном матриксе выделен ряд гуморальных индукторов, стимулирующих пополнение пула остеогенных клеток. Среди них наиболее известен костный морфогенетический белок (BMP), описанный Urist et al (Urist M.R. et al., 1983). Содержание BMP зависит от стадии восстановительного процесса в кости и значительно снижается при нарушении остеогенеза (Сумароков Д.Д., Гуткин Д.В., 1987). Близким биологическим действием обладает интрамембранозный остеоиндуктивный фактор. Существует группа ростовых факторов (Десятниченко К.С. и др., 1996), к которым относятся инсулиноподобные ростовые факторы (IGF-1 и IGF-2), активизирующие клетки-предшественники остеогенеза, остеобласты, синтез коллагена и неколлагеновых белков. Выделены простатические факторы роста, которые стимулируют функциональную активность остеобластов и костеобразование в целом. В зрелой костной ткани обнаружен ряд ростстимулирующих факторов, влияющих на остеогенез и кроветворение с довольно широким диапазоном

воздействия, начиная с полипотентной стволовой кроветворной клетки и заканчивая дифференцированными клетками костной ткани и крови. На содержание и синтез ДНК в остеобластах оказывает воздействие фактор роста скелета. Действие этого фактора инициируется кальмодулином и сопровождается снижением уровня цАМФ. Последующие минерализация и ремоделирование кости происходят при участии остеокальцина, остеогенина, остеонектина. На миграцию и последующую адгезию клеток в зоне регенерации оказывает воздействие костный фактор хемотаксиса. Интересно, что остеоиндуктивные факторы не только регулируют рост и восстановление кости, но и участвуют в развитии опухолевых процессов. Так, при остеосаркоме их содержание увеличивается более чем в 50 раз (Urist M.R. et al., 1983). Наряду с указанными факторами, а также гуморальными индукторами кроветворного происхождения (например, интерлейкинами) на функциональное состояние остеобластов в частности и костеобразовательный процесс в целом оказывают влияние паратгормон, кальцитонин, инсулин, глюкокортикоиды, витамины (особенно группы Д), химические (флюориды), физические и другие факторы.

Включение этих путей передачи сигнала индуцирует экспрессию ряда мембраносвязанных факторов на остеобластах. Они же, в свою очередь, стимулируют дифференцировку гемопоэтических предшественников остеокластов и активацию расположенных в кости зрелых остеокластов. Известно, что на определенных этапах на развитие остеокластов влияют такие факторы, как колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), IL-1, трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), факторы некроза опухоли альфа и бета (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ), IL-6, IL-11, витамин D3, простагландин E2, паратгормон. Но все эти факторы не являются основными, так как удаление соответствующих генов у нокаутных мышей не приводит к остановке образования остеокластов ни в организме, ни в культуре.

Одним из них является секретируемый стромальными клетками костно-мозга белок из семейства факторов некроза опухолей – остеопротегерин (OPG), ингибирующий остеокластогенез. OPG эффективно подавляет созревание и активность остеокластов *in vitro* и *in vivo*. Однако OPG только часть более сложной системы активации остеокластов. Он функционирует как секретируемый растворимый нейтрализующий рецептор для другого белка, остеопротегерин-лиганда (OPGL), который и является главным участником активации остеокластов. Его экспрессия усиливается факторами резорбции кости – витамином D3, IL-11, PG-E2, паратиреоидным гормоном. OPGL соединяется на поверхности остеокласта с рецептором, активирующим NF- $\kappa$ B (нуклеарным фактором каппа В), носящим название RANK. Это соединение является ключевым для запуска генов, ведущих к активации процессов пролиферации и дифференцировки костно-мозговых предшественников остео-

клатов.

Таким образом, на примере системы OPG-OPGL-RANK показано существование тесной взаимосвязи между гемопоэзом и остеогенезом. Совершенно очевидно, что нарушение соотношения между продукцией и активацией остеобластов и остеокластов может способствовать нарушению ремоделирования кости. Наряду с хорошо изученными факторами гормональной регуляции – паратиреоидным гормоном, тиреокальцитонином, гормонами половых желез и глюкокортикоидами, большое влияние на активацию остеокластов, нарушение баланса между остеобластами и остеокластами и резорбцию кости оказывают местные факторы микроокружения, резорбции кости путем активации остеокластов.

Как уже отмечалось, анализ морфологической картины процессов регенерации тканей при удлинении показал, что в репаративных процессах участвует большое число активно функционирующих фибробластов. Так, при образовании дистракционного регенерата фибробласты играют важнейшую роль не только в синтезе коллагена, но и в образовании остеобластов (Михайлова Л.Н., Штин В.П., 1979).

Принципиально важен тот факт, что фибробласты при регенерации и воспалении имеют костномозговое происхождение. Подробные сведения о кроветворном генезе таких фибробластов изложены в работах Н.Г. Хрущева (1976), Д.Н. Маянского с соавт. ( 1983) и И.С. Фрейдлиной (1984).

Таким образом, прослеживается четкая связь между регенерирующими элементами удлиняемых тканей и группой клеток, обеспечивающих клеточный гомеостаз (лимфоцит — макрофаг — фибробласт – эндотелиоцит). Так, о тесной взаимосвязи моноцитов и макрофагов узкано в работе Shalova I.N., Sara Sh. (2018).

Следует отметить, что изменение состава и функциональной активности указанных клеток — не единственный механизм регенерации. Важная роль в этом процессе принадлежит кислородному режиму (Brandwein A., Deutschman C.S.,2018).

ри дистракционном остеогенезе показано, что в реализации взаимосвязи остеогенеза и гемопоэза принимают участие и кислородзависимые реакции. Нами показано, что в кроветворной и костной тканях возрастает скорость локального кровотока, усиливается интенсивность окислительного фосфорилирования в митохондриях и микросомального окисления.

При регенерации мышечной ткани также возрастает вклад окислительно-го фосфорилирования в ее биоэнергетику одновременно с усилением гликолиза (Трифонов Е.Б., Осипенко А.В.,2000; Осипенко А.В., Трифонова Е.Б., 2013).

Следует подчеркнуть, что в осуществлении восстановительных процессов в этих тканях участвует общая сосудистая сеть, обеспечивающая выполнение возрастающей потребности в кислородтранспортных реакциях для

создания оптимальных условий течения регенерации.

Таким образом, существование общего этиологического фактора (динамического растяжения) и единых патогенетических механизмов (системных реакций крови и кроветворения в виде активации пролиферативной, энергетической, секреторной реакций, изменений рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток; увеличения количества и функции фибробластов; возрастания интенсивности кислородзависимых процессов), обеспечивающих течение восстановительных процессов, дают все основания считать дистракционный остеогенез разновидностью физиологической регенерации, соответствующей естественному росту кости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Десятниченко К.С. Конструирование фармпрепаратов из костной ткани для коррекции осложнений при вмешательстве на скелете / К.С. Десятниченко, О.Б. Устюжанина, С.Н. Лунева. // Гений ортопедии. – 1996. – № 2-3. – С. 130.
2. Илизаров Г.А. Некоторые вопросы теории и практики компрессионного и дистракционного остеосинтеза // Чрескостный компрессионный и дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: сб. науч. работ. – Курган, 1972. – Вып. 1. – С. 3-34.
3. Маянский А.Н. Д.Н.Маянский. Очерки о нейтрофиле и макрофаге – Новосибирск: Наука, 1983. – 254с.
4. Михайлова, Л.Н. В.П.Штин. Электронно-микроскопическое исследование особенностей дифференциации скелетогенной ткани при дистракционном остеосинтезе // Архив патологии. – 1979. – Вып.5. – С.55-63.
5. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии – М.: Медицина, 1988. – 336 с.
6. Северин М.В. Юшков Б.Г., Ястребов А.П Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм – Екатеринбург: Изд-во УрГМИ, 1993. – 196 с.
7. Сумароков Д.Д., Гуткин Д.В Роль белковых факторов короткодистантного действия в регуляции остеогенеза в норме и патологии // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1987. – № 2. – С. 78-80.
8. Осипенко А. В., Черешнев В.А. Иммунобиологические механизмы регенерации тканей. – Екатеринбург, 1997. – 130 с.
9. Осипенко А.В., Трифонова Е.Б. Иммобилизационный остеопороз (патогенез, моделирование, принципы диагностики и лечения). – Екатеринбург; 2013. – 246.

10. Попков А.В., Осипенко А.В. Регенерация тканей при удлинении конечностей: Руководство для врачей. – М., 2008. – 240 с.
11. Трифонова, Е.Б., Осипенко А.В. Некоторые биоэнергетические аспекты регенерации мышечной и костной тканей при удлинении конечности – Травматология и ортопедия России. – 2000. - № 1. С.49-53.
12. Хрущов, Н.Г. Гистогенез соединительной ткани. Экспериментальные исследования происхождения фибробластов – М.: Наука, 1976. – 120 с.
13. Фрейдлин, И.С. Система мононуклеарных фагоцитов – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
14. Юшков Б.Г., Климин В.Г. Повреждение и регенерация. – М.: Комментарий, 2017. -132 с.
15. Юшков Б.Г., Климин В.Г. и др. Структурный гомеостаз. – М.: Комментарий, 2019. – 200 с.
16. Alexander J.S., Grander D.N., Harris N.R. – Inflammation: Role of endothelial cells // In Inflammation / From: molecular and cellular mechanisms to clinic – Ed: J.-M. Cavaille and M.Singer, 2018 – p.457-471.
17. Brandwein A., Deutschman C.S. – Hypoxia as an inducer of inflammation // In Inflammation / From: molecular and cellular mechanisms to clinic – Ed: J.-M. Cavaille and M.Singer, 2018 – p.129-143.
18. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. - Osteoimmunology: interaction of bone and immune system // Endocr. Rev. – 2008. – Vol.29, № 4. P.403-440.
19. Shalova I.N., Sara Sh. – Monocytes and macrophages // In Inflammation / From: molecular and cellular mechanisms to clinic – Ed: J.-M. Cavaille and M.Singer, 2018 – p.219-253.
20. Urist, M.R. Human bone morphogenetic protein (hBMP) // M.R.Urist, K.Sato, A.G.Brownell // Proc.Soc.Exp.Biol.Med. – 1983. – Vol.173. – P.194-199.